

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 134

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES

ACCIDENTS DE SPHACÈLE

CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS SOUS-CUTANÉES
DE SÉRUMS ARTIFICIELS ADRÉNALINÉS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 20 Juillet 1923

PAR

Pierre-Aignan-Jean-Saint-Romain DUPONT

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à MARMANDE (Lot-et-Garonne), le 25 juillet 1898.

Examineurs de la Thèse.	{	MM. GUYOT, professeur.....	Président.
		MOUSSOUS, professeur.....	Juges.
		PACHON, professeur.....	
		DUPÉRIÉ, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1923

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 134

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES

ACCIDENTS DE SPHACÈLE

CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS SOUS-CUTANÉES
DE SÉRUMS ARTIFICIELS ADRÉNALINÉS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 20 Juillet 1923

PAR

Pierre-Aignan-Jean-Saint-Romain DUPONT

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à MARMANDE (Lot-et-Garonne), le 25 juillet 1898.

Examineurs de la Thèse	{	MM. GUYOT, professeur.....	Président.
		MOUSSOUS, professeur	Juges.
		PACHON, professeur	
		DUPÉRIÉ, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	ARNOZAN.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
id.....	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques.....	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	W. DUBREUILH.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Médecine légale et déontologie.....	VERGER.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale.....	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — GUYOT (Pathologie externe). — LABAT (Pharmacie).
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie). — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	N. N.	Médecine générale.....	GREYX.
Histologie.....	LACOSTE (charge).	id.....	MICHELEAU.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Médecine légale.....	LANDE.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS (charge).	Chirurgie générale.....	ROCHER.
id.....	N.	id.....	DUVERGEY.
Physique biologique et médicale.....	RECHOU.	id.....	PAPIN.
Chimie biologique et médicale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	MAURIAC.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	LEURET.	Ophthalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	DUPERIÉ.	Pharmacie.....	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques.....	LABAT.
Médecine opératoire.....	N.	Chimie.....	RANGIER.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Pathologie interne.....	GREYX.
Ophthalmologie.....	CABANNES.	Pathologie externe.....	PAPIN.
Puériculture.....	ANDÉRODIAS.		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MA BELLE-SOEUR

En souvenir des heures trop brèves vécues
avec mon frère.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.

A MON FRÈRE

LE DOCTEUR MARC DUPONT

Pour son affection tendre et dévouée.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A LA FAMILLE LASSERRE

A LA FAMILLE LAFUGE-MILLER

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR COQUAUD

*Ancien interne des hôpitaux,
Ancien chef de clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux.*

Faible témoignage de reconnaissance pour
le dévouement sans bornes que vous avez
témoigné à ma famille et à moi-même en
maintes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BALARD

*Ancien chef de clinique obstétricale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Accoucheur des hôpitaux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MICHELEAU

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PACHON

*Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
et de la Société de Biologie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CASSAËT

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. VILLAR

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. SIGALAS

*Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Adjoint au Maire de Bordeaux,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT

*Chirurgien titulaire de l'Hôpital Saint-André,
Correspondant national de la Société de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre et de l'Ordre de Sainte-Anne,
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, l'heure est venue pour nous d'acquitter une dette de reconnaissance envers tous ceux dont nous sommes redevable du peu que nous savons. Nous avons souvent mis à l'épreuve l'extrême bienveillance de maîtres obligeants. Ils ne se sont jamais lassés de nous prodiguer leur enseignement et leurs conseils éclairés, de nous inculquer l'amour du travail et de la science. Ils nous ont initié à l'art de guérir, cet art hérissé de mille difficultés, qui procure à celui qui l'exerce souvent plus de déboires que de profits. Ils nous ont paternellement mis en garde contre les dangers que nous devons éviter, ils nous ont tracé la ligne de conduite professionnelle que nous devons suivre, ils nous ont armé de leur mieux.

A tous ceux qui, avec tant de dévouement, d'application, de continuité dans leurs efforts quotidiens pendant cinq années, ont contribué à notre instruction, nous disons merci du plus profond de notre cœur.

Nous avons eu l'honneur d'être stagiaire dans les services de MM. les professeurs Villar, Cassaët, Micheleau, Petges, Rocher, ainsi que dans celui de M. le D^r Rocaz. La science, la clarté dans l'exposition de leurs leçons, ont laissé des traces profondes dans notre esprit de débutant et y ont à tout jamais gravé leur souvenir.

MM. les professeurs Le Dantec et Cruchet, MM. les D^{rs} Verdelet et Rabère, chirurgiens des hôpitaux, nous ont accueilli comme externe dans leurs services. Nous avons complété auprès

d'eux notre instruction médicale. Nous adressons à tous ces maîtres l'expression de notre gratitude infinie.

M. le professeur Rivière, M. le Dr Marc Rivière ont bien voulu mettre à notre disposition des observations reproduites dans ce travail. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

M. le Dr Paul Balard, accoucheur des hôpitaux, nous a donné le sujet de cette thèse; il nous a fourni des documents inédits qu'il a accompagnés de conseils judicieux et éclairés. Il est à peine utile de dire que nous lui en avons la plus grande reconnaissance et que si la gratitude pouvait avoir des degrés nous lui en témoignerions le maximum.

M. le Dr Fabre, sous-directeur du laboratoire de physiologie, s'est mis à notre disposition avec infiniment de bonne grâce pour nous documenter et faciliter notre tâche; il a droit à nos meilleurs remerciements.

C'est un grand honneur, dont nous sentons tout le prix, que nous a consenti notre Maître M. le professeur Pachon en nous autorisant à puiser largement dans ses magistrales leçons. Qu'il nous permette de l'en remercier ici.

M. le professeur Guyot, enfin, dont l'affabilité n'a pas de bornes, a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, à laquelle il a apporté sa part contributive d'observations. Qu'il daigne agréer avec nos plus vifs remerciements, les regrets que nous fait éprouver un hasard qui ne nous a jamais permis d'entrer dans son service. Nous avons du moins, au cours de notre scolarité, admiré souvent sa maîtrise opératoire; nous avons eu la bonne fortune de suivre, durant un semestre, ses brillantes et fructueuses leçons cliniques. Nous ne lui en serons jamais assez reconnaissant.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ACCIDENTS DE SPHACÈLE

CONSECUTIFS AUX INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

DE SÉRUMS ARTIFICIELS ADRÉNALINÉS

INTRODUCTION

Notre but, dans ce travail, est d'étudier les accidents de sphacèle qui accompagnent parfois les injections sous-cutanées de sérums artificiels adrénalinés.

Aucun travail d'ensemble n'ayant été fait sur ce sujet, nous avons rassemblé à la fois les observations publiées isolément dans la littérature médicale et des observations inédites mises aimablement à notre disposition par MM. les professeurs Rivière et Guyot, MM. les D^{rs} Paul Balard et Marc Rivière.

Nous avons cru devoir adopter le plan suivant qui nous per-

mettra de tirer les conclusions logiques des faits cliniques communs aux différents faits observés :

- 1° Historique;
 - 2° Préliminaires chimiques et physiologiques;
 - 3° Observations;
 - 4° Étude clinique des accidents de sphacèle; essais de pathogénie et traitement.
-

CHAPITRE PREMIER

Historique.

L'historique sera bref. Il y a quelques années à peine que, pour la première fois, des sphacèles consécutifs à des injections sous-cutanées de sérums artificiels adrénalinés ont été signalés.

Malgré la rareté apparente de ces accidents, en lisant les discussions qui ont suivi les diverses communications, nous nous permettons de croire que ce ne sont pas là des faits isolés.

En 1917, Merklen et Lioust, à la Société médicale des hôpitaux, signalèrent 4 cas de sphacèle et décrivirent l'érythème adrénalinique au point de vue clinique.

En 1918, Milian, dans le *Paris médical*; en 1921, Gonnet, dans la *Loire médicale*; en 1922, Léopold-Lévi et Kolb, Lavenant, à la Société de médecine de Paris; Potocki, à la Société d'obstétrique et de gynécologie, signalèrent des faits analogues.

Ces différents auteurs se sont efforcés, dans les discussions qui suivirent leurs communications, d'expliquer la pathogénie de ces accidents. Nous y apporterons nous-même notre contribution et y exposerons quelques idées nouvelles. Aucun traitement précis n'avait été indiqué; nous nous sommes attaché à en fixer les grandes lignes, principalement celles du traitement préventif.

CHAPITRE II

Préliminaires chimiques et physiologiques.

L'adrénaline, au point de vue chimique, fut isolée des surrénales, en 1901, par Takamine. Elle répond à la formule globale $C^9H^{13}AZO^3$. C'est une matière azotée, incristallisable, lévogyre, peu soluble dans l'eau, mais le devenant en proportions assez considérables sous forme de chlorhydrate ou de tartrate. C'est sous cette forme qu'elle est ordinairement présentée en pharmacie, en solution au millième. On distingue deux sortes d'adrénaline :

1° L'adrénaline *organique*, extraite directement des capsules surrénales, mais difficile à obtenir, car il faut opérer à l'abri de l'air; il faut, en outre, environ 118 kilos de surrénales provenant de 3.900 chevaux, pour avoir 125 grammes de produit;

2° L'adrénaline *synthétique*, préparée chimiquement.

L'adrénaline est très sensible à l'oxygène de l'air, ainsi qu'à la lumière et doit être conservée dans des ampoules scellées et en verre coloré en jaune. Sous l'influence de l'air, elle rosit et l'activité de la solution faiblit proportionnellement à l'intensité de la coloration. Parfois, même dans les ampoules, quand elles sont de mauvaise fabrication, les solutions laissent déposer un précipité noir appelé oxyadrénaline et qui doit faire rejeter l'ampoule. Les solutions doivent être aseptiques. Milian rapporte qu'il lui est arrivé souvent de rencontrer certaines ampoules parmi celles fournies par l'administration militaire,

qui renfermaient des moisissures floconneuses flottant dans le liquide de l'ampoule.

Il faut rejeter l'adrénaline puisée dans un flacon, car sa constitution organique la rend facilement altérable; de plus, elle devient inactive par oxydation et peut se contaminer facilement.

Au point de vue biologique, l'adrénaline est le produit de sécrétion interne des capsules surrénales et, en particulier, de la substance médullaire surrénale.

Notre maître, le Professeur Pachon (1), a montré le premier, en 1903, quelles étaient les conditions de démonstration d'une sécrétion interne. Elles sont fournies par divers ordres de preuves :

« 1° En *premier* lieu, quand l'extirpation de l'organe peut être réalisée, cette extirpation doit amener consécutivement des troubles constants et spécifiques;

» 2° En *deuxième* lieu, les troubles spécifiques, consécutifs à l'extirpation de l'organe, doivent, une fois en cours, disparaître par la *greffe* de cet organe. *L'injection intravasculaire* de l'extrait ou du sang veineux de l'organe devra, de son côté, produire des effets spécifiques et du même ordre que ceux de la greffe de l'organe;

» 3° En dehors des effets démonstratifs de la greffe de l'organe, de l'injection intravasculaire ou de l'ingestion soit du sang veineux, soit de l'extrait d'organe, la démonstration la plus directe de la réalité d'une sécrétion interne sera, quand elle pourra être faite, l'isolation directe dans le sang veineux ou l'extrait d'organe de la substance même constituant la sécrétion interne. » (Pachon, 1903.)

La première condition avait été constatée par Brown-Séquard (1856), qui montra que l'extirpation des surrénales amenait fatalement la mort de l'animal dans un délai très court et variant de quelques heures à un ou deux jours. Les expériences

(1) Voir Pachon, article *Sécrétions internes*, in *Traité de physiologie* de Viault et Jolyet, 1903.

concernant la deuxième condition, soit l'action spécifique de la surrénale, sont dues à Oliver et Schäfer (1895), qui montrèrent que l'injection intraveineuse de macération de surrénales dans de l'eau salée physiologique produisait de la vaso-constriction et de l'hypertension chez l'animal injecté; mais cette unique preuve n'était pas suffisante. Il fallait démontrer l'action spécifique de l'*injection* de sang veineux surrénal.

C'est ce qu'ont fait Cybulski (1895), puis Langlois (1897), qui montrèrent que l'injection intravasculaire de sang veineux surrénal produisait, tout comme la macération, une élévation remarquable de la tension artérielle générale.

La démonstration de la troisième condition (isolation directe dans le sang veineux ou l'extrait d'organe) appartient à Takamine (1901), comme nous le disions au début de ce chapitre.

Les propriétés de l'adrénaline *extractive* et *synthétique* sont en tous points analogues et identiques à celles du sang veineux surrénal ou de l'extrait d'organe. On voit donc par là que les capsules surrénales sont bien des glandes à sécrétion interne et que l'adrénaline est bien le produit de leur sécrétion.

Mécanisme de l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline.

Nous ne nous occuperons ici que de l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline, la seule qui nous intéresse au point de vue de notre sujet.

L'adrénaline, nous l'avons vu plus haut, produit une élévation de la tension artérielle et cela par un mécanisme double; il y a simultanément *vaso-constriction périphérique* (et c'est là l'action principale du produit) et *action renforçante cardiaque*, c'est-à-dire de la puissance systolique. Ces deux phénomènes associés ne peuvent que produire de l'hypertension artérielle puisque chacun d'eux isolément est capable du même effet.

— On voit, en passant, et nous empruntons ceci au cours du Professeur Pachon, que pour définir l'action *hypertensive* d'un produit médicamenteux, il est nécessaire de connaître à la fois

son action sur le cœur et son action sur le tonus artériel. C'est ainsi que la cocaïne, qui, comme l'adrénaline, possède une action vaso-constrictrice, mais au contraire de cette dernière, a une action dépressive cardiaque, produit de l'hypotension, car l'action dépressive cardiaque l'emporte sur l'action vaso-constrictrice.

Donc, en résumé, et au point de vue particulier de notre travail, nous retiendrons surtout l'action vaso-constrictrice puissante de l'adrénaline qui l'a fait employer dans le traitement du shock.

Le shock, on le sait, accompagné ou non d'hémorragie, se traduit cliniquement par un état d'hypotension, les diverses valeurs de la tension artérielle dépendant à la fois d'un affaiblissement brusque des contractions cardiaques et d'une vasodilatation exagérée des capillaires.

Quelle que soit l'interprétation pathogénique des phénomènes de shock, on a toute l'apparence clinique d'une hémorragie sans hémorragie, et Pachon, dès 1908, dans la thèse de Montel (*Contribution à l'étude du shock nerveux post-partum immédiat*, thèse de Paris, 1908), a fourni, en ce qui concerne le shock obstétrical, l'explication de cette apparente contradiction en établissant la physiologie pathologique de ces accidents. Il s'agit pour lui « d'une hémorragie interne des artères dans les veines, résultant d'une paralysie vaso-motrice dans le territoire des vaisseaux abdominaux » (Pachon). Cette conception devançait d'ailleurs celle dite de l'exhémie, émise par Cannon au cours de la guerre, d'après laquelle les accidents de shock s'expliquent par l'issue du sang des artères dans les veines. C'est justement cette paralysie vaso-motrice qui constitue l'élément le plus grave du shock et contre laquelle il importe avant tout de lutter. On voit donc combien, dans ces cas de shock grave avec défaillance du myocarde, avec vasodilatation, l'adrénaline sera un puissant moyen thérapeutique, puisqu'elle permet de lutter à la fois contre les deux éléments principaux de cet état pathologique.

Par contre, nous rencontrons parfois des états de shock qui,

à certaines périodes, s'accompagnent d'un état de vaso-constriction réalisant ainsi un mécanisme de défense naturelle contre la spoliation sanguine ou l'origine nerveuse du shock. Dans ce cas, l'adrénaline, par son action bien connue, portant plus particulièrement sur les vaisseaux que sur le cœur, peut dépasser le but et amener un état de vaso-constriction généralisée permanente contre lequel nous pouvons être amené à lutter.

Nous devons à l'obligeance de MM. les Drs Balard et Fabre 2 observations de shock obstétrical par hémorragie qui ont fait récemment l'objet d'un travail de leur part (1).

Dans le premier cas (Fig. 1), il s'agit d'une femme ayant fait une hémorragie de la délivrance, abondante, ne dépassant pas les hémorragies moyennes, mais qui, cependant, était en état de shock grave. A l'oscillomètre, on trouve :

$$Mx = 10; Mn = 6; Io = 2,5$$

Le pouls battait à 150. Les chiffres concernant Mx, Mn, Io, traduisaient de l'hypotension avec vaso-dilatation. On lui fit une injection de 250 cc. de sérum physiologique additionné de 1 cc. de solution d'adrénaline au 1/1.000°. Le lendemain, on constatait au Pachon :

$$Mx = 12; Mn = 7; Io = 2$$

Le pouls était tombé à 120.

Les jours suivants, comme on peut le voir sur le graphique, la Mx se maintenait à 13; la Mn se maintenait à 8, et l'indice était supérieur à 2. On ne comptait plus que 120 pulsations.

Considérons maintenant le deuxième cas (Fig. 2), celui d'une autre femme également en état de shock hémorragique. On trouvait à l'oscillomètre :

$$Mx = 11,5; Mn = 7,5; Io = 0,5$$

Le pouls battait à 140. Il y avait donc un état manifeste d'hypotension avec vaso-constriction. Les étudiants de garde à la Clinique

(1) P. Balard et R. Fabre, *La médication adrénalinique dans le shock. Indications et contre-indications d'après l'état du tonus vasculaire*, Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux, 13 juillet 1923.

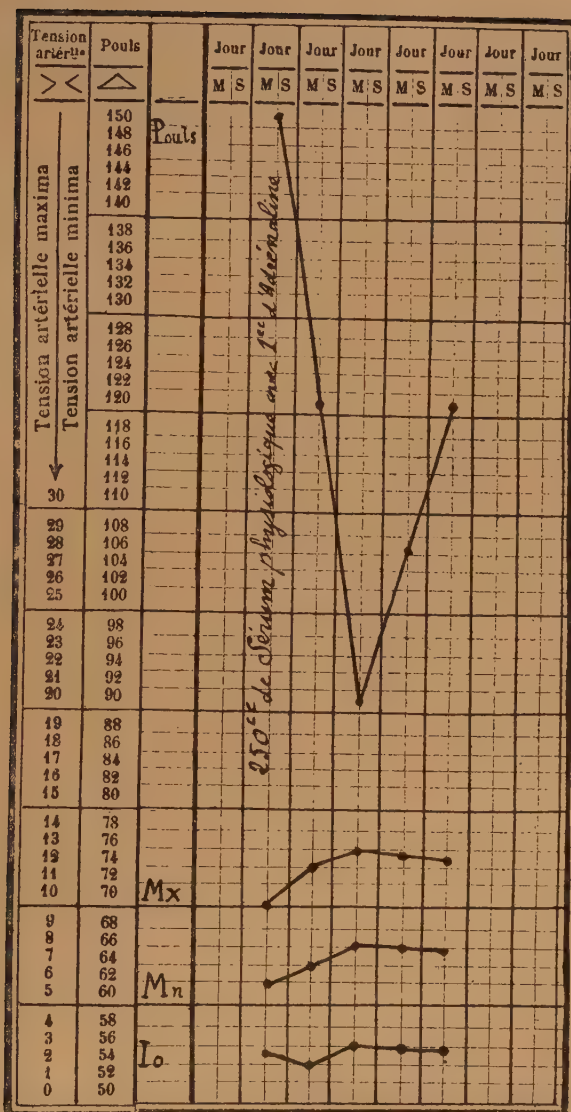


FIG. 1.

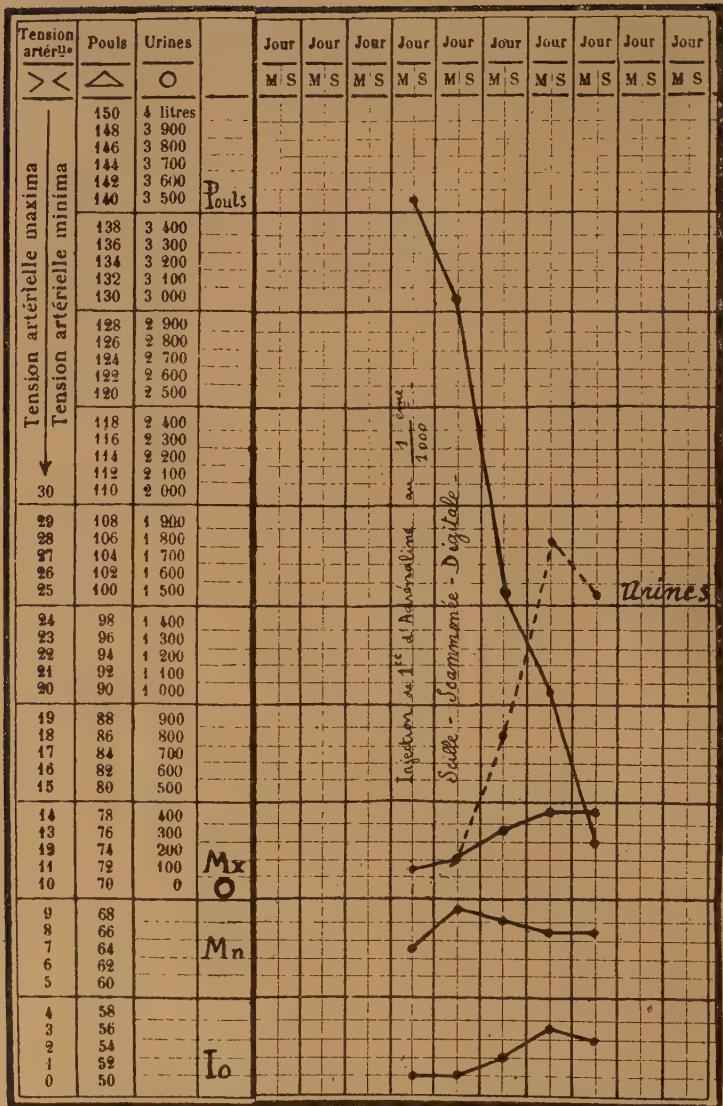


FIG. 2.

d'accouchement lui firent une injection sous-cutanée de solution d'adrénaline au 1/1000°. La Mx s'était élevée à 12, la Mn était montée à 9,5. Cet état s'accompagnait d'une vaso-constriction importante, alors que Io était encore à 0,5. Le lendemain, la malade présentait de l'anurie complète. On lui fit prendre aussitôt des pilules de scille-samonnée-digitale et l'on assista au rétablissement de la diurèse. La quantité d'urine émise par vingt-quatre heures fut de 150 cc., puis, successivement, de 800 cc., de 1.800 et se fixa à 1.500 cc. Au cinquième jour, après l'injection d'adrénaline, la Mx se maintenait à 14,5 et la Mn à 8,5. L'indice, qui n'était que de 0,5 pendant les deux premiers jours, monta également pour se stabiliser à 3, en même temps que le pouls tombait de 140 à 75 pulsations par minute.

On voit donc, par ces deux exemples caractéristiques, combien est importante la connaissance de l'état de vaso-dilatation ou de vaso-constriction chez les hypotendus. Autant, dans le premier cas, l'emploi de l'adrénaline eut des résultats heureux, autant, dans le deuxième, il eût pu être néfaste si l'on n'avait rétabli assez tôt la diurèse.

Cet état de vaso-constriction périphérique préexistant et accru par l'adrénaline n'a-t-il pas une action dans les accidents de sphacèle qui nous occupent? C'est ce que nous discuterons en étudiant la pathogénie de ces accidents.

Pour terminer ce premier chapitre, nous empruntons encore au cours de physiologie de M. le Professeur Pachon des notions qui lui sont personnelles, relatives aux *lois d'action des sécrétions internes* :

« De même qu'il existe des lois d'action des réflexes, il doit exister des lois d'action des sécrétions internes puisque les hormones représentent, en somme, l'homologue du réflexe dans la régulation du fonctionnement vital. Ces lois d'action peuvent être ainsi formulées :

» 1° L'action de l'hormone peut s'exercer *in situ*, c'est-à-dire sur l'organe lui-même;

» 2° L'action de l'hormone peut s'exercer à distance;

» 3° L'hormone agit directement sur l'organe ou bien par l'intermédiaire du système nerveux de l'organe influencé ;

» 4° L'hormone agit à dose infinitésimale ;

» 5° L'hormone a une action de courte durée. » (Pachon.)

Nous verrons toute l'importance de la plupart de ces données quand nous étudierons le mécanisme possible des accidents consécutifs aux injections sous-cutanées de sérum physiologique ou glucosé additionné d'adrénaline et le moyen d'y remédier.

CHAPITRE III

Observations.

OBSERVATION I

GONNET.

Malade de 24 ans, entrée à l'hôpital au troisième septénaire d'une fièvre typhoïde grave. Le lendemain de son entrée, cette malade présente une hémorragie intestinale abondante avec chute prononcée de température, sueurs, adynamie, tendance au collapsus. Je conseillai de pratiquer de suite une injection de sérum glucosé additionné de XII gouttes de solution d'adrénaline au 1/1000^e et de la répéter dans la soirée. Les injections furent faites l'une à la face externe de la cuisse, l'autre au flanc. Dès le lendemain, ces deux régions présentaient une teinte livide, sertie d'un liseré violacé, signes caractéristiques d'escarres commençantes. Celles-ci évoluèrent pendant les jours suivants, en même temps que l'état général s'aggravait de plus en plus. Neuf jours plus tard, la malade succombait à la gravité de ces phénomènes généraux, auxquels étaient venues d'ailleurs s'adjoindre des complications laryngées et broncho-pulmonaires. Il est à noter que, durant la même période, elle présentait une escarre sacrée, favorisée par l'incontinence d'urine et qui dénotait l'amoindrissement de la vitalité de ses tissus. Sans doute, il est peu probable que les escarres provoquées par le sérum aient contribué pour une part sérieuse à l'issue fatale; il n'en eût pas été de même si la malade avait guéri, auquel cas elles eussent compliqué la convalescence de sérieux désagréments.

OBSERVATION II

LÉOPOLD-LÉVI et KOLB.

Il s'agit d'une malade à qui le docteur Jayle avait pratiqué l'ablation des ovaires et de l'utérus pour un fibrome utérin et qui manifesta ultérieurement, à diverses reprises, des crises de coliques néphrétiques avec vives réactions.

Le 15 février 1922, à 9 heures du matin, elle est prise subitement d'une colique néphrétique. A 22 heures, la température monte à 41°5. Survient du délire. La respiration est irrégulière, le pouls imperceptible. On pratique des injections de caféine, d'huile camphrée, d'éther. A 1 heure du matin, la malade reprend conscience. Le pouls reste encore imperceptible le lendemain à 9 heures. A midi, on n'obtient aucune oscillation de l'aiguille de l'oscillomètre de Pachon à la radiale, tant à gauche qu'à droite. A l'humérale, la tension maxima est de 8 centimètres. Une injection sous-cutanée de 1 cc. de solution d'adrénaline au 1/1000^e, faite dans la région trochantérienne en même temps qu'une injection du lobe postérieur d'hypophyse, est bien supportée. Vers 2 heures, on pratique au flanc gauche, dans la région sous-cutanée, une injection de 200 cc. de sérum glucosé dans lequel on a dilué 2 cc. de la solution d'adrénaline au 1/1000^e. A 17 heures, la tension maxima est à peine décelable à l'oscillomètre au niveau de la radiale; elle est de 9 à l'humérale (la p. m. est à 4).

A ce moment (16 février), on constate au niveau de la piqure une zone lie de vin d'environ 8 centimètres sur 5, de forme ovalaire, entourée d'une zone blanche s'étendant vers la région rénale (partie déclive, la malade étant couchée). A 22 heures, la zone livide est devenue plus foncée, la zone blanche, diminuée d'étendue, encercle d'une façon régulière la première zone. Dans la région la plus déclive existe une petite plaque rosée, arrondie, avec deux taches plus colorées dans son intérieur.

Le lendemain (17 février), la malade éprouve dans la zone morbide la sensation de peau glacée et morte. L'aspect s'est modifié; la zone centrale s'est décomposée en zone moins colorée, avec petits

intervalles de peau saine; la zone périphérique, plus étendue, est devenue rosée, comme congestive. Une application d'ambrine fait constater de l'anesthésie au niveau de la plaque centrale; de l'hyperesthésie sur la zone périphérique, une sensation de chaleur en dehors de cette zone. Huit jours après l'injection, apparaît le long du bord supérieur de la crête iliaque, sous la peau, un cordon dur donnant l'impression sous le doigt d'un paquet de drains. Cette grosseur s'étend les jours suivants vers l'ombilic et forme un gâteau très dur mesurant 20 centimètres sur 15 centimètres environ.

Vers le 1^{er} mars, une phlyctène apparaît au centre de la tache lie de vin.

Le 5 mars, une ponction exploratrice donne lieu à l'issue de pus café au lait légèrement rougeâtre qui, sur le frottis, montre des polynucléaires sans traces de microorganismes. Le même jour, le docteur Jayle procède à une intervention chirurgicale dont les suites durent cinq semaines jusqu'à la guérison. Le dosage de l'urée dans le sang, fait en février 1921, avait donné 0 gr. 48 par litre. La malade a une pyélonéphrite très légère avec lithiase phosphatique.

Actuellement, les urines sont parfaitement claires, mais huit mois avant l'accident, elle a eu une première crise néphrétique et a éliminé un calcul phosphatique.

OBSERVATION III

LAVENANT.

1^{re} OBSERVATION. — Le premier cas concerne un homme de 65 ans, prostatectomisé en deux temps, ayant une légère pyélonéphrite dont l'azotémie était de 0 gr. 52 avant la cystostomie et était descendue à 0 gr. 40 après cette intervention. L'injection de sérum adrénaliné fut faite le jour de la prostatectomie et l'escarre commença à s'éliminer quinze jours après. Guérison du malade.

2^e OBSERVATION. — Malade de 63 ans, vu par moi pour la première fois en 1920, rétentionniste incomplet, distendu depuis trois ans, sondé plusieurs fois et, naturellement, infecté. Grosse prostate, rétention de 1 litre environ d'urine louche à dépôt purulent. Tension

artérielle Mx, 23 au Pachon. Dilatation du cœur gauche avec bruit de galop. Polyurie : 2 lit. $1/2$ dans les vingt-quatre heures. Soif intense, langue rôtie. Azotémie : 0 gr. 72. A la suite de la cystostomie d'attente pratiquée presque d'urgence le 4 mai 1920, il y eut une véritable débâcle urinaire, puisque la quantité d'urine recueillie par le tube de cystostomie fut de plus de 10 litres dans les premières vingt-quatre heures, de 6 le second jour, et se maintint à 3 lit. $1/2$ pendant plus de huit jours, Amélioration de l'état général, diminution de l'azotémie : 0 gr. 45.

J'opérai le malade le 28 mai et lui enlevai une prostate de 130 grammes sans aucun incident post-opératoire immédiat. Mais, quinze jours plus tard, alors que la vessie se fermait et qu'il y avait une sonde à demeure depuis quatre jours, l'opéré fut pris de maux de tête, de selles liquides, de saignements de nez nécessitant un tamponnement, phénomènes coïncidant avec une légère élévation de température et de l'augmentation de l'azotémie : 0 gr. 55. Le poulx est petit avec des intermittences. Entre autres traitements, on fait, à un jour d'intervalle, deux injections sous-cutanées de 500 grammes de sérum physiologique contenant chacune XX gouttes d'adrénaline au $1/1000^e$, soit donc 1 milligramme à chacune des deux cuisses où apparurent dans la quinzaine des escarres qui mirent deux mois à guérir. Ajoutons pour mémoire que le malade va maintenant tout à fait bien, que son bruit de galop a disparu, que son hypertension a diminué (Mx, 19) et que la teneur en azote de son sang est à peu près normale.

OBSERVATION IV

POTOCKI.

J'ai observé une gangrène très étendue de la peau de la cuisse chez une femme à qui j'avais fait faire une injection sous-cutanée de 500 grammes de sérum artificiel additionné de XX gouttes de solution d'adrénaline au $1/1000^e$. La malade a très bien guéri.

OBSERVATION V (inédite).

Due à l'obligeance de M. le professeur GUYOT.

B... (Jean), 47 ans, manœuvre.

Le malade entre à l'hôpital, parce qu'il souffre de l'estomac depuis deux mois environ.

On ne signale rien de particulier dans ses antécédents, tant héréditaires que personnels.

En 1916, violente hématomèse survenue spontanément et qui provoque une perte de connaissance. Dans les jours suivants, vomissements alimentaires. Le malade étant mobilisé à Lyon, on lui fait, quelques temps après, une gastro-entérostomie, à l'Hôtel-Dieu.

Malgré l'opération, le malade continue à souffrir de l'estomac. En mai 1921, il entre à l'Hôpital Saint-André, salle 10, où M. le professeur Guyot pratique une résection en selle de la petite courbure.

Dès le soir de l'opération, le malade, qui était dans un état de dénutrition très prononcé, reçoit, à la face externe de la cuisse gauche, une injection de 500 grammes de sérum glucosé, dans lequel on avait mélangé 2 cc. de solution d'adrénaline au 1/1000^e. L'injection est très rapidement suivie de phénomènes extrêmement douloureux. La peau est pâle sur toute l'étendue de la zone injectée et présente un aspect horripilé. Applications de pansements humides chauds. Les douleurs ne cessent pas. Le lendemain, à la visite, il existe une zone pâle ayant la dimension d'une paume de main, bordée par un liseré rosé. Il y a des signes de paresse vaso-motricité.

Les jours suivants, la zone centrale reste insensible, froide, puis devient noirâtre. L'élimination de la plaque sphacélée commence et se prolonge pendant plus d'un mois.

En profondeur, la peau et le tissu cellulaire sont intéressés. La chute de l'escarre a découvert le fascia lata qui apparaît blanc et nacré. La réparation se fait très lentement.

Le traitement consista en pansements humides chauds et en irrigations au liquide de Dakin.

OBSERVATION VI (inédite).

Due à l'obligeance de M. le Dr Marc RIVIÈRE.

M^{me} T..., 34 ans, secondipare. Première grossesse en 1921. Accouchement à terme d'un enfant vivant de 3 kilos. Travail très long, terminé par un forceps laborieux; grosses déchirures du périnée; suites de couches fébriles. Érysipèle de la face un mois après l'accouchement.

Grossesse actuelle. — Dernières règles du 21 au 26 février 1922. Rien d'anormal pendant la grossesse, en dehors d'une anorexie marquée.

Au point de vue objectif, bride cicatricielle dans le cul-de-sac droit. Tête au détroit supérieur, dos à gauche.

Début du travail dans la nuit du 11 au 12 décembre; douleurs régulières. La malade arrive à la Maison de Santé à 5 heures du matin. A 6 heures, dilatation complète. Rupture artificielle des membranes, tête élevée en occipito-sacrée. La malade ne pousse pas, et malgré les douleurs régulières, l'expulsion ne progresse pas. A 8 heures, la tête est toujours au détroit supérieur. On fait un forceps en occipito-sacrée et on amène facilement un enfant vivant de 3 kil. 470.

Légère déchirure du périnée que l'on suture par deux crins. Délivrance un quart d'heure plus tard. Gros placenta de 950 grammes. Hémorragie assez abondante.

Quarante-cinq minutes après la délivrance, la malade éprouve une sensation de mort imminente. La face est pâle; le pouls ralenti est presque incomptable. Il n'y a pas d'hémorragie.

Traitement: Injection de caféine, d'éther, d'huile camphrée, de strychnine, et vers 10 heures du matin, injection, sous la peau de la face externe de la cuisse gauche, de 500 cc. de sérum physiologique additionné de 1 cc. de solution d'adrénaline au 1/1000^e.

Dès l'après-midi, la malade éprouve dans tout le territoire de la cuisse environnant le point d'injection des douleurs intolérables. Dès le soir, on voit se limiter une escarre à grand axe longitudinal,

mesurant 20 centimètres environ et à axe transversal de 40 centimètres, limité par un sillon net. Le centre de la piqure est blanc et entouré d'une zone lilas. Pansements humides au Dakin. L'escarre, volumineuse, est fétide. Elle tombe au dixième jour, laissant une plaie profonde, à bords nets, mettant à nu les plans musculaires. Pansements à l'hémostyl pendant six jours. Au sixième jour, le docteur Lacouture, sur la proposition du docteur Rivière, fait une suture immédiate secondaire, comprenant six points profonds embrassant toute l'épaisseur des tissus qui permettent une juxtaposition sensiblement exacte des lèvres de la plaie. Vers le huitième jour, après la suture, les deux fils supérieurs coupent les tissus et il se produit une déhiscence partielle. La plaie a pris la forme d'une raquette et bourgeonne à la partie supérieure. Le docteur Lacouture pratique sept greffes de Thiersch, sur lesquelles il applique un pansement au tulle gras qu'on laisse en place huit jours. Toutes les greffes prennent et la malade quitte la Maison de Santé trente-cinq jours après l'accouchement.

OBSERVATION VII (inédite).

Due à l'obligeance de M. le Dr Paul BALARD.

M^{me} X..., 31 ans, lisseuse, Bègles.

Malade ayant subi, le 11 août 1922, à 9 heures du matin, une application de forceps en ville et présentant une déchirure complète du périnée. Les urines sont sanglantes. Dès son arrivée à la Maternité de Canolle, à 11 heures du matin, le Dr Balard lui fait une périnéorraphie. Après l'opération, vers midi, on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané de la face externe de la cuisse droite, à la partie moyenne, 250 cc. de sérum artificiel dans lequel on a compté XV gouttes de solution d'adrénaline au 1/1000°. Quelques heures après, la malade ressent des douleurs diffuses dans la cuisse, en même temps qu'on constate autour du point d'injection de la stupeur des tissus avec une zone excentrique d'érythème.

Le lendemain, 12 août, on voit deux plaques érythémateuses : une supérieure, de la dimension d'une pièce de 5 francs, et une inférieure,

un peu plus réduite, violacée, vineuse, autour desquelles s'étend une rougeur diffuse avec quelques marbrures. Pansements humides.

Le 14 août, les deux zones se transforment en taches blanc verdâtre de sphacèle. Marbrures irrégulières sur toute la face externe de la cuisse. Insensibilité complète sur les deux plaques de sphacèle, hypoesthésie tout autour.

Le 16 août, diminution de l'étendue des marbrures. Les deux plaques de sphacèle, irrégulières, polycycliques ne s'étendent pas davantage et se réunissent. Début d'élimination de la plaque de sphacèle. Suppuration verte et décollement du tissu cellulaire. On enlève la plaque sphacélée.

Élimination du pus et du tissu cellulaire nécrosé, comme dans les abcès de fixation. On fait une incision double pour drainer. Peu à peu, la plaie se régularise; les bords de l'ulcération sont épais, réguliers, taillés à pic. Le décollement diminue. Enfin, vers le 1^{er} octobre, la plaie commence à bourgeonner. On fait successivement des pansements secs, alcoolisés, au sérum physiologique et à l'hémostyl.

Guérison vers le 15 novembre.

A l'heure actuelle, cicatrice adhérente à l'aponévrose au centre, sur la largeur d'une pièce de 5 francs. Le tissu cellulaire ne s'est pas reconstitué sur toute l'étendue de la cicatrice.

OBSERVATION VIII

Professeur Maurice RIVIÈRE.

B..., âgée de 35 ans, paraît avoir présenté, en 1911, des signes de bacillose pulmonaire au début, mais sans autre antécédent pathologique notable. Bien réglée dès l'âge de 13 ans, mais après quelques mois et à la suite, dit-elle, d'un refroidissement, les règles sont devenues irrégulières, puis moins abondantes et alors accompagnées chaque fois de douleurs, de nausées, de vomissements qui l'obligeaient à s'aliter.

Primipare, elle a eu ses dernières règles du 21 au 27 octobre dernier. En fin novembre, elle a recommencé à vomir le matin à jeun, puis les vomissements devinrent plus fréquents, bientôt alimen-

taires; aucun aliment ne fut plus supporté, une douleur constante, rétro-sternale, avec brûlure épigastrique, supprima tout appétit, amena un amaigrissement progressif rapide. L'état nauséux devint constant, la salivation abondante, la constipation opiniâtre; la malade restait parfois quatre jours sans aller à la selle. Son médecin institua des médications variées; la traita sans succès par l'adrénaline, par voie stomacale.

Depuis quinze jours, la malade ne peut plus quitter son lit, incapable de le faire pour aller à la selle; le sommeil, enfin, est intermittent, agité, non reposant. L'état devient tel qu'on la transporte à la Clinique où elle entre le 30 janvier 1922, tout semblant indiquer la nécessité de provoquer l'avortement, si même il en est temps encore.

A l'examen, le faciès est émacié, les traits tirés, les yeux creux et cernés, le teint un peu jaune. Très amaigrie, alors qu'elle était plutôt forte, elle demeure prostrée dans son lit, elle répond bien aux questions posées, mais d'une voix lente et faible.

La langue est très saburrale, humide cependant. La constipation est très opiniâtre; l'état nauséux est continu, les vomissements fréquents, bilieux, mélangés de salive, sans trace de sang; le ventre est excavé mais souple, non douloureux. Aucun aliment n'est toléré.

La palpation ne permet pas de sentir l'utérus au-dessus du pubis, mais au toucher; le col, légèrement ramolli, est situé en avant, tout à fait derrière la symphyse pubienne et son orifice est complètement orienté en avant; dans le cul-de-sac péritonéal, on sent une masse, de la grosseur d'une mandarine, de consistance rénitente, sensible à la pression; c'est nettement l'utérus gravide en rétroversion marquée.

On prescrit à nouveau une potion avec XX gouttes d'adrénaline. L'état reste le même les deux jours suivants; 500 grammes à peine d'urine sont émis dans les vingt-quatre heures, sans albumine; le pouls est à 102, mais régulier et bien frappé, la température à 38°5.

On tente la réduction manuelle de l'utérus rétroversé; on parvient bien à le refouler vers l'abdomen, mais il retombe aussitôt dans sa position antérieure. Dans la soirée du 1^{er} février, on fait une injec-

tion sous-cutanée de 500 grammes de sérum glucosé adrénaliné, introduite en deux fois.

Le 2, la situation semblant s'aggraver, on place dans le vagin, à 11 heures, un ballon moyen de Champetier et on le laisse en place jusqu'à 16 heures. Le ballon est bien supporté. La rétroversion est complètement réduite; les vomissements s'arrêtent et les nausées disparaissent. On fait 500 grammes de sérum glucosé sans adrénaline intrarectal, en goutte à goutte.

Le 3 et le 4, la malade va mieux, les vomissements ne se sont pas reproduits; le lait froid, par petites quantités, est bien toléré; les urines montent à 750 grammes, mais le pouls est à 120 pulsations.

Le 5, l'état est moins bon; il y a quelques vomissements avec ptyalisme; le 5 pareillement. On examine la malade : l'utérus est en rétroflexion, le col à sa place; une tentative de réduction manuelle échoue comme précédemment.

Le 6, la malade a huit à dix vomissements bilieux, le pouls reste à 120, l'état général est moins bon. On place à nouveau un ballon dans le vagin de 11 heures à 14 heures. La rétroflexion se réduit.

Dès lors, les vomissements cessent définitivement. Le lait est bien gardé, ainsi que le bouillon et la purée; le sommeil reparait. L'état général s'amende rapidement et on revient peu à peu à l'alimentation normale très bien supportée jusqu'à la sortie de la malade qui a lieu le 25 février.

Très peu de temps après l'injection de sérum adrénaliné, faite le 1^{er} février, était apparue sur la face externe de la cuisse, où avait siégé la piqûre, une zone d'ischémie blanche arrondie, de la dimension d'une pièce de 5 francs environ. Cette zone d'ischémie persista, et l'on assista, dans les jours suivants, à la formation d'une escarre de 3 centimètres de diamètre. Cette escarre tomba spontanément en laissant derrière elle une anfractuosité profonde, à bords taillés à pic, qui n'était pas encore comblée quand la malade quitta le service.

L'escarre fut traitée par des pulvérisations d'eau oxygénée, mèches, Dakin.

Outre les observations rapportées ci dessus, nous avons relevé un certain nombre de cas d'escarres consécutives à des injec-

tions de sérums artificiels adrénalinés, qui n'ont malheureusement pas fait l'objet d'une observation écrite. C'est ainsi qu'à Bordeaux nous avons pu en noter 2 cas dans le service du professeur Bégouin, 1 cas dans celui du professeur Pousson et 1 cas à la Clinique d'accouchement, dans le service du professeur Rivière, en dehors de celui rapporté en détail ci-dessus.

D'autre part, Gonnet, dans la discussion qui suivit sa communication sur le « Danger des injections sous-cutanées de sérum adrénaliné », signale qu'un chirurgien de l'Ouest lui avait avoué avoir observé dans sa pratique 3 cas d'escarres consécutives à des injections de sérum glucosé adrénaliné.

Merckley et Lioust, dans l'article auquel nous avons fait allusion dans l'historique, en ont rapporté sommairement 4 cas sans fournir d'autre observation que la description clinique que nous rapportons plus loin.

CHAPITRE IV

Étude clinique des accidents de sphacèle. — Essai de pathogénie. — Traitement.

I. Définition.

Les accidents de sphacèle que nous allons décrire se manifestent précocement, après l'injection sous-cutanée de sérum artificiel adrénaliné, par un état ischémique de la peau auquel succède rapidement une nécrose de la partie centrale et une élimination de cette escarre cutanée et du tissu cellulaire sous-jacent, dont la perte s'étend fort loin au-dessous d'une zone périphérique cutanée relativement saine.

II. Description clinique.

Dans un délai assez court, quelques heures au plus tard après l'injection, le malade commence à ressentir dans tout le territoire environnant la piqûre des douleurs spontanées très vives qui peuvent même devenir intolérables. A ce niveau, la peau est blanc livide, avec une zone périphérique érythémateuse (Obs. I, V, VI, VII, VIII). Le lendemain, le malade éprouve dans la zone morbide une sensation de peau glacée et morte. L'aspect de la région qui voisine immédiatement le point de la piqûre s'est modifié : elle est devenue violacée et s'est entourée d'une rougeur diffuse avec quelques marbrures.

La peau, souple au début, ne tarde pas à devenir le siège d'une induration du centre vers la périphérie. On peut saisir entre les doigts la plaque d'érythème qui forme une petite masse dure, parcheminée, autour de laquelle se délimite un sillon net (Obs. VI, Merklen et Lioust).

Peu à peu, la tache lilas change de couleur, devient verdâtre ou gris noirâtre (Obs. II, V, VII). L'insensibilité est complète sur la zone frappée de mort (Obs. V, VI, VII, Merklen et Lioust). Quinze jours à trois semaines après l'injection, l'escarre se détache des tissus sains en suivant le sillon d'élimination selon l'évolution classique, mettant en évidence la présence d'un pus verdâtre assez abondant. Ce pus peut être décelé de façon plus précoce par une ponction exploratrice, comme l'ont fait Lévi et Kolb. Ces auteurs ont pratiqué, en outre, l'examen de ce pus aux points de vue histologique et bactériologique. Ils y ont constaté la présence de polynucléaires, sans traces de micro-organismes, tout comme dans les abcès de fixation.

L'escarre peut avoir des dimensions assez considérables; dans le cas rapporté par Marc Rivière, elle ne mesurait pas moins de 20 centimètres de long sur 10 centimètres de large; dans celui de Balard, elle avait des dimensions à peu près comparables.

Le décollement de la peau et l'élimination de tissu cellulaire dépassent largement la limite de l'escarre.

L'évolution semble n'être pas toujours, à sa première période tout au moins, celle que nous avons décrite ci-dessus. Merklen et Lioust, dans leur communication à la Société médicale des hôpitaux, et Lévi, dans son observation, disent que l'escarre a débuté par une plaque lie de vin entourée d'une zone blanche, devenue elle-même rapidement rouge. Nous pensons que ces différences ont peu d'importance puisque le processus morbide ne fut pas changé, et on peut se demander si le premier stade d'ischémie n'est pas passé inaperçu.

La cicatrisation est d'autant plus lente que les dimensions de l'escarre ont été plus grandes. La plaie bourgeonne, donnant issue à un exsudat séro-purulent, et si l'on a eu la chance d'éviter les infections secondaires, la guérison est obtenue dans un temps qui peut varier entre un et plusieurs mois. Balard a pu revoir, ces derniers temps, sa malade (Obs. VII); la cicatrice était adhérente à l'aponévrose, au centre, sur la largeur d'une pièce de 5 francs; le tissu cellulaire ne s'est pas reconstitué sur toute l'étendue de la cicatrice.

Bien que des complications ne se soient pas produites dans les cas que nous avons rapportés, on conçoit que le pronostic puisse être considérablement assombri s'il survient une infection locale surajoutée, ou si la lésion évolue sur un terrain peu favorable à une guérison rapide chez un diabétique par exemple.

III. Étiologie et pathogénie.

Dans les cas que nous avons relatés, les malades étaient tous des gens jeunes, sauf ceux de Lavenant, qui avaient respectivement 63 et 65 ans. Nous n'avons pas d'éléments d'appréciation suffisants pour dire s'il y a une prédominance marquée en ce qui concerne la fréquence dans l'un ou l'autre sexe.

Ces sphacèles sont heureusement rares. M. le professeur Guyot, qui, aux armées, a fait beaucoup de ces injections pendant la guerre, n'en a observé que 1 seul cas à l'Hôpital Saint-André à son retour. Lavenant n'en rapporte que 2 cas sur la centaine d'injections de sérum glucosé adrénaliné qu'il avait eu l'occasion de pratiquer.

Les observations ne spécifient pas si les injections ayant donné lieu à des accidents de sphacèle n'avaient pas été faites trop superficiellement. En discutant le traitement préventif, nous reviendrons sur ce point important de technique. En abordant l'étude de la pathogénie des accidents qui nous intéressent, il y a lieu de se demander si les sphacèles observés n'étaient pas dus purement, et simplement à une infection locale par le sérum ou par des instruments mal stérilisés. La précocité et l'allure générale de l'évolution suffiraient à faire écarter cette hypothèse. En effet, les accidents rapportés ne s'accompagnèrent ni de la tuméfaction, ni de la chaleur locale, ni de la douleur lancinante caractéristique des suppurations dues aux microbes pyogènes. Aucune observation ne signale d'adénopathie des ganglions correspondant aux territoires atteints. Dans les cas où elle a été rapportée, il ne nous a pas été possible de faire état de la température des malades, puisque la fièvre existait déjà avant

l'injection. Dans les autres cas, il n'a pas été fait mention d'une élévation thermique consécutive à l'usage du sérum adrénaliné.

Sans nier la possibilité d'escarres dues aux injections massives sous-cutanées de sérum artificiel (sérum physiologique ou glucosé) non adrénaliné, il faut dire que ce sont là des accidents d'une extrême rareté et concernant seulement le sérum glucosé; en tout cas, l'allure clinique est tout à fait différente. Les lésions sont loin d'avoir la même précocité; les escarres sont moins étendues et il paraît y avoir eu dans les cas rapportés une faute de technique, par suite d'injection trop superficielle.

Nous sommes donc amené logiquement à penser que c'est l'addition d'adrénaline au sérum employé qui a déterminé la nécrose.

L'adrénaline utilisée était-elle vieille? Aucun auteur ne le signale. Nous savons, en effet, que ce produit est très instable, qu'il se décompose rapidement à l'air, donnant ainsi naissance à des corps nouveaux dont l'action sur les tissus paraît ne pas avoir encore été étudiée.

Faut-il incriminer la dose d'adrénaline incorporée au sérum? Il semble curieux de constater la possibilité d'introduire sans inconvénients, par voie sous-cutanée, des doses d'adrénaline supérieures à celles qui ont suffi à provoquer des accidents locaux. Kirheim signale avoir employé, par voie hypodermique, l'adrénaline à doses très élevées sans observer jamais d'action défavorable; il injecta plusieurs fois, dans les cas de collapsus grave, consécutifs à la fièvre typhoïde, à la scarlatine et à la pneumonie, 24 milligrammes d'adrénaline en solution au 1/1000^e, à raison de 1 cc. toutes les heures.

Nous sommes donc amené logiquement à penser que c'est l'association adrénaline-sérum artificiel qui a déterminé les accidents. En effet, dans les injections sous-cutanées de solution au 1/1000^e pure, bien que la concentration soit beaucoup plus élevée, l'absorption est rapide en raison du faible volume utilisé, la zone ischémisée est très réduite. Dans le cas du sérum adrénaliné, au contraire, c'est un très vaste territoire qui est en contact avec le produit; les conditions de circulation y sont

mauvaises, par suite de la vaso-constriction intense qui rend l'absorption du sérum plus lente et rend plus prolongée et plus étendue en surface l'action locale de l'adrénaline; la partie centrale de la boule d'œdème, complètement ischémisée, privée de toute circulation collatérale, est vouée à une mort certaine. Il faut ajouter à cette syncope locale le traumatisme dû à la masse du sérum injecté.

Cependant, on n'observe pas de gangrène cutanée systématiquement dans tous les cas où il est fait usage de sérum adrénaliné, et ceci nous amène à poser l'hypothèse d'une prédisposition du malade traité.

S'il s'agit d'un sujet en état de vaso-constriction, on conçoit que le renforcement prolongé de cet état de vaso-constriction sous l'action directe du sérum adrénaliné puisse déterminer des accidents locaux, alors qu'ils n'apparaîtraient pas chez un malade en état de vaso-dilatation. Pour illustrer l'influence du tonus vasculaire dans la pathogénie de ces sphacèles, rappelons que les observations de Lavenant et de Léopold Lévi se rapportent à des cas de malades en état de néphrite. Leurs sujets, à rein déficient, nettement azotémiques, dont les tissus étaient fortement imprégnés de substances toxiques, présentaient une vaso-constriction « de défense » qui les rendait plus sensibles à l'adrénaline. Nous ferons la même remarque pour l'observation du professeur Rivière concernant un cas de vomissements incoercibles.

Enfin, il est possible que l'adrénaline agisse sur la glande surrénale, soit directement, soit par l'intermédiaire du sympathique, pour produire une hyperadrénalinémie d'origine interne susceptible d'augmenter encore le tonus vasculaire.

IV. **Traitement.**

Nous envisagerons un traitement préventif et un traitement curatif.

On pourrait nous objecter que le meilleur traitement préventif serait l'abandon des injections sous-cutanées de sérums

artificiels adrénalinés. L'erreur serait grande et l'on se priverait ainsi d'un médicament précieux dans le traitement des affections où la modification des valeurs de la tension artérielle exige spécialement le relèvement du tonus vasculaire pendant un temps assez long.

Par la voie digestive, l'adrénaline se décompose rapidement, soit dans les préparations pharmaceutiques où on l'incorpore, soit au contact des sucs digestifs; du reste, son action est lente ainsi administrée.

La voie veineuse procure une action immédiate, intense, mais très courte, trois ou quatre minutes à peine. D'autre part, Arnaud signale, dans la *Loire médicale*, des sphacèles en masse de la muqueuse rectale après des instillations intrarectales de sérum adrénaliné.

L'adrénaline employée en solution au 1/1000^e, pure, par voie sous-cutanée, produirait une action rapide, mais fugace, parce que vite absorbée.

Nous pensons — et nous sommes en cela d'accord avec la plupart des auteurs — que la grande quantité de sérum injectée était à incriminer dans tous les cas de sphacèle. Il nous paraît prudent, pour les éviter, de ne pas dépasser en un même point d'injection les doses d'un demi-milligramme d'adrénaline et de 50 cc. de sérum. Rien ne s'oppose à ce que l'on injecte simultanément, en un autre point, un volume plus important de sérum physiologique non adrénaliné.

Nous insisterons aussi sur la nécessité d'employer un produit sûr, de fabrication récente, stérile et enfermé dans des ampoules en verre jaune, conservées à l'abri de la lumière et de la chaleur. La solution au 1/1000^e sera aspirée de l'ampoule juste au moment de l'emploi pour être mélangée au sérum. Enfin, il faudra, bien entendu, veiller à ce que l'injection soit faite avec des instruments stériles et le plus aseptiquement possible. Elle sera franchement sous-cutanée et il sera bon de s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans la lumière d'un vaisseau. Préventivement, on appliquera sur la boule d'œdème des pansements humides chauds pour favoriser la vaso-dilatation et combattre l'ischémie.

Du côté du sujet, il faudra, de toute nécessité, connaître son tonus vasculaire. On l'appréciera par l'examen préalable de l'indice oscillométrique qui, « *toutes choses égales du côté de l'impulsion cardiaque, traduit la valeur du calibre vasculaire* » (Pachon).

Le traitement curatif des accidents sphacéliques retiendra notre attention moins longtemps. Nous devons consacrer tous nos efforts à éviter les infections secondaires. Des pansements aseptiques, des irrigations au liquide de Dakin, des pulvérisations d'eau oxygénée dans certains cas constitueront la base du traitement. En cas de décollements très étendus de la peau, il pourra être nécessaire d'intervenir chirurgicalement pour en enlever les tissus nécrosés et faire du drainage. Si la plaie est très vaste, si la réparation est lente, on obtiendra de bons résultats en pratiquant une suture secondaire des lèvres de la plaie ou en faisant des greffes de Thiersch sur lesquelles on appliquera un pansement au tulle gras, comme l'ont fait Lacouture et Marc Rivière.

CONCLUSIONS

1° Les injections de sérums artificiels adrénalinés, à la dose de 1 milligramme d'adrénaline dans 250 à 500 grammes de sérum, produisent parfois, bien que d'une façon exceptionnelle, des accidents de sphacèle assez étendus au point même de l'injection;

2° Le sphacèle paraît être sous la dépendance de facteurs multiples.

Il faut tenir compte du volume de l'injection qui, par sa masse même, peut traumatiser les tissus. Il faut surtout incriminer la lenteur de l'absorption de la masse injectée qui, pendant un temps prolongé, soumet les capillaires d'une vaste surface cutanée à l'action de vaso-constriction élective de l'adrénaline.

Enfin, il faut tenir compte du tonus vasculaire du sujet chez lequel l'adrénaline peut exagérer de façon excessive et nuisible l'état préalable de vaso-constriction périphérique;

3° Dans ces conditions, il est indiqué de faire séparément les injections de sérum artificiel et d'adrénaline. Cependant, dans le but d'obtenir une absorption plus lente que celle réalisée par voie sous-cutanée avec la solution au 1/1000°, et cela pour rendre continue l'action de l'adrénaline si rapidement épuisée, on pratiquera, soit en des points différents, soit à intervalles,

des injections sous-cutanées de 1/2 milligramme d'adrénaline diluée dans 50 cc. de sérum artificiel ;

4° L'injection d'adrénaline exigera au préalable la connaissance de l'état du tonus vasculaire du sujet, chez lequel l'étude de l'indice oscillométrique fournira les indications les plus précises.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

Vu, BON A IMPRIMER :

Le Président,

D^r GUYOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 10 juillet 1923.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUER et MELTZER. — Prolonged constriction of the bloodvessels by subcutaneous injection of adrenalin into the ear of a rabbit; a demonstration. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, New-York, 1916, XIV, 54.
- AYMONINO. — L'adrenalina nella pratica ostetrica. *Arte ostet.*, Milano, 1919, XXXIII, 49, 68, 83.
- BALARD (P.) et FABRE (R.). — La médication adrénalinique dans le shock. Indications et contre-indications d'après l'état du tonus vasculaire. Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux, 13 juillet 1923.
- BERRY. — The vasomotor effect of adrenalin when administered without anesthesia. *Endocrinology. Glendale Cal.*, 1917, I, 306-311.
- BINET. — L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire. *Presse médicale*, Paris, 1917, XXV, 191.
- BURGE. — The effect of adrenalin on the blood catalase. *J. Lab. et Clin. M.*, Saint-Louis, 1919-1920, V, 59-61.
- CASTELLIER. — Contribution à l'étude de l'adrénaline. Thèse de Lyon, 1902-1903, n° 164.
- DEBUCQUET. (L.). — Solution d'adrénaline pour injections. *Journal de pharmacie et de chimie de Paris*, 1922, 7^e série, XXV, 136-139.
- DOLLARD (H.). — L'adrénaline et ses applications thérapeutiques. Thèse de Toulouse, 1902-1903, n° 497.
- DONALDSON. — Some observations on the effects of adrenalin. *Brit. med. Journ.*, London, 1914, I, 576.
- GONDAL. — De l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant le mode d'administration. Thèse de Paris 1919-1920.

- GONNET. — Danger des injections sous-cutanées de sérum adrénaliné. *Loire médicale*, Saint-Étienne, 1921, XXXV, 104-109.
- GRISON (J.). — Sur la valeur séméiologique de l'indice oscillométrique. Thèse de Bordeaux, 1920-1921.
- HARTMAN (F.-A.), KILBORN et FRASER. — Adrenalin vasodilator mechanisms. *Toronto*, 1919, 20 p., 8°.
- Constriction from adrenalim acting upon sympathetic and dorsal root ganglia. *Toronto*, 1919, 25 p., 8°.
- HERXHEIMER (Hans). — Modifications de la peau sous l'action d'injections de suprarenine. Thèse de Strass, 1909.
- JEANNENEY. — Les applications chirurgicales de l'oscillométrie. Thèse de Bordeaux, 1918-1919.
- Le shock traumatique (Mém. pour le prix Godard). Faculté de médecine de Bordeaux, 1920.
- JOSSERAND. — Contribution à l'étude physiologique de l'adrénaline. Thèse de Paris, 1903-1904, n° 173.
- KIRCHHEIM. — Sur l'action et la posologie de l'adrénaline en injection sous-cutanée. *Münchener med. Woch.*, 1910, n° 5.
- LAGUS et KUMAS. — Ueber die Einwirkung des Adrenalins auf das Gefäßnervenzentrum im Kopfmark. Skandin. *Archiv für Physiol.*, Leipzig, 1918, 305-310.
- LAVENANT. — A propos des escarres adrénaliniques. Société de médecine de Paris, 1922, p. 445.
- LÉOPOLD-LÉVI. — Opothérapie endocrinienne. Ses applications journalières.
- LÉOPOLD-LÉVI et KOLB. — Un cas d'escarre adrénalinique. Société de médecine de Paris, 1922.
- MERKLÉN et LIOUST. — Note sur l'érythème sphacélique par adrénaline. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1917, séance du 12 janvier.
- MILIAN. — L'administration de l'adrénaline. *Paris médical*, 1918, XXVII, 81-86.
- MILLER (W.). — A note on the effect of the hypodermic injection of adrenalin on the blood pressure. *Lancet*, London, 1914, II, 158.

- PACHON (V.). — L'oscillomètre et son champ d'information. *Journal médical français*, septembre 1919.
- Article *Sécrétions internes*, in *Traité de physiologie* de Viault et Jolyet, 1903.
- Leçons magistrales.
- PARI. — Action locale de l'adrénaline sur les parois des vaisseaux et action de doses minimales sur la pression du sang. *Archives italiennes de biologie*, 1906, t. XLVI, p. 209.
- PINELLI. — L'adrénaline et ses applications en chirurgie. Thèse de Montpellier, 1902-1903, n° 97.
- PORAK (R.). — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1919-1920, n° 6, XVIII, 1194-1202.
- POTOCKI. — *Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, 8 mai 1922.
- SANGUINETTI. — Il meccanismo produttore della leucocitosi adrenalinica. *Pol.*, Roma, 1921, XXVIII, sez. med., 97-116.
- Varizioni della pressione arteriosa indotte dall'inerzia ne sotto cutanea di adrenalina e loco significato. *Mal. del cuore*, Roma, 1921, V, 93-100.
- SERGENT. — Posologie et mode d'administration de l'adrénaline. *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, Paris, 1917, 753-760.
- TAUZIN. — Hypotension et oscillométrie. Thèse de Bordeaux, 1920-1921.
- TOUJAN. — Recherches expérimentales sur l'adrénaline, son dosage, sa formation, son origine, sa destruction. Thèse de Toulouse, 1904-1905, n° 633.
- WATSON. — Some observations on the effect of hypodermic injections of adrenalin on the blood pressure. *Practitioner*, London, 1914, XCII, 94-99.

